

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-317566

(43)Date of publication of application : 15.11.1994

(51)Int.Cl.

G01N 29/00

A61B 5/14

G01N 21/00

(21)Application number : 05-105224

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 06.05.1993

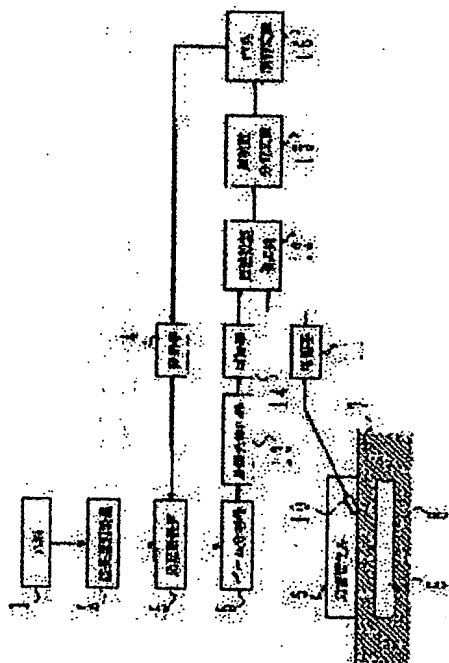
(72)Inventor : OZAWA OSAMU  
 KATAKURA KAGEYOSHI  
 KANBARA HIDEKI  
 KOIZUMI HIDEAKI  
 WATANABE YOSHIO  
 MASUZAWA YUTAKA  
 MIYAHARA YUJI  
 FUJII TOSHIKO  
 YAMASHITA KOTARO

## (54) METHOD AND APPARATUS FOR OPTOACOUSTIC ANALYSIS AS WELL AS BLOOD COMPONENT MEASURING APPARATUS UTILIZING THEM

## (57)Abstract

**PURPOSE:** To remove the influence of components contained in tissues other than blood and to precisely analyze components in the blood by a method wherein a signal component which has been frequency-shifted from the modulating frequency of a light source out of received acoustic signals is detected and a component provided with a velocity in a sample is quantified selectively.

**CONSTITUTION:** A light source 1 and a wavelength selection device 2 are combined; light at a frequency absorbed by glucose as an object to be measured is obtained, and the light is modulated to intermittent light by a light cutoff device 3. The device 3 is controlled by an oscillator 4, and pulsed light which is intermittent at a definite cycle is generated continuously, a part of the pulsed light is guided to an optoacoustic cell 6 by a beam splitter 5. A part of light waves is transmitted through a living body 7, it is absorbed by a component, to be measured, in blood 9 which flows inside a blood vessel 8, and an optoacoustic radiation is induced. Optoacoustic waves which have been radiated are converted into an electric signal by an acoustic detector 10 inside the cell 6, the electric signal is amplified and waveform-shaped 11, the signal is inputted to a frequency difference detector 12, and the signal is detected and quantified by a frequency analyzer 15 and a central control unit 16.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-317566

(43)公開日 平成6年(1994)11月15日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 29/00	5 0 1	8105-2 J		
A 6 1 B 5/14	3 1 0	8825-4 C		
G 0 1 N 21/00	A	7370-2 J		

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 10 頁)

(21)出願番号	特願平5-105224	(71)出願人	000005108 株式会社日立製作所 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(22)出願日	平成5年(1993)5月6日	(72)発明者	小沢 理 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
		(72)発明者	片倉 景義 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
		(72)発明者	神原 秀記 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
		(74)代理人	弁理士 磯村 雅俊

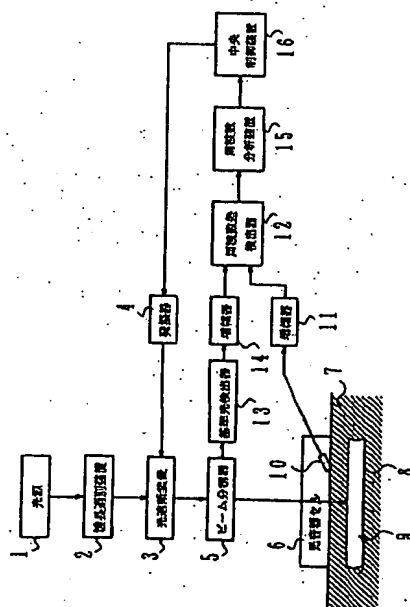
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光音響分析方法および装置並びにこれを利用した血液成分測定装置

(57)【要約】

【目的】 光音響分析により生体内における血液中の成分を直接測定する際、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中の成分の正確な分析を行うことを可能とする光音響分析方法および装置並びにこれを利用する非侵襲血液成分分析装置を提供すること。

【構成】 光を吸収した成分が、無放射遷移により失活する際に生成する熱を音響波の形で周囲に放射する現象を観測することにより分析を行う光音響分析方法において、受信した音響信号のうち、光源の変調周波数から周波数偏移した信号成分を検出することにより、試料中の速度を有する成分を選択的に定量することを特徴とする光音響分析方法および装置並びにこれを利用する非侵襲血液成分分析装置。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 光を吸収した成分が、無放射遷移により失活する際に生成する熱を音響波の形で周囲に放射する現象を観測することにより分析を行う光音響分析方法において、受信した音響信号のうち、光源の変調周波数から周波数偏移した信号成分を検出することにより、試料中の速度を有する成分を選択的に定量することを特徴とする光音響分析方法。

【請求項2】 前記光源の変調に用いる搬送波を送信ゲート信号を用いてパルス変調し、前記送信ゲート信号を時間遅延させて得た受信ゲート信号により受信信号をサンプルすることにより、特定深度からの信号を選択的に測定することを特徴とする請求項1記載の光音響分析方法。

【請求項3】 前記光源の変調に用いる搬送波を送信ゲート信号を用いてパルス変調し、前記送信ゲート信号を時間遅延させて得た受信ゲート信号により受信信号をサンプルし、光源の変調周波数から周波数偏移した信号成分を検出することにより、特定深度において速度を有する成分を選択的に定量することを特徴とする請求項1記載の光音響分析方法。

【請求項4】 前記光源の変調に用いる搬送波を送信ゲート信号を用いてパルス変調し、前記送信ゲート信号に対して互いに異なる複数の時間遅延を有する複数の受信ゲート信号を用いて受信信号を別個にサンプルすることにより、試料中の光路に沿った異なる深度のセグメント中の成分をそれぞれ独立に測定することを特徴とする請求項1記載の光音響分析方法。

【請求項5】 前記光源の変調に用いる搬送波を送信ゲート信号を用いてパルス変調し、前記送信ゲート信号に対して互いに異なる複数の時間遅延を有する複数の受信ゲート信号を用いて受信信号を別個にサンプルし、それぞれについて光源の変調周波数から周波数偏移した信号成分を検出することにより、試料中の光路に沿った異なる深度のセグメント中において速度を有する成分をそれぞれ選択的に定量することを特徴とする請求項1記載の光音響分析方法。

【請求項6】 目的成分に固有のスペクトル波長の光と、溶媒のスペクトル波長の光とを交互に測定に用い、両者の解析結果を比較することにより、試料中の目的成分の濃度を定量することを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の光音響分析方法。

【請求項7】 光を吸収した成分が、無放射遷移により失活する際に生成する熱を音響波の形で周囲に放射する現象を観測することにより分析を行う光音響分析方法において、受信した音響信号の周波数分布を解析することにより、試料中の成分の速度分布を測定することを特徴とする光音響分析方法。

【請求項8】 前記光源の変調に用いる搬送波を送信ゲート信号を用いてパルス変調し、前記送信ゲート信号を

時間遅延させて得た受信ゲート信号により受信信号をサンプルして、周波数分布を解析することにより、特定深度における試料中の成分の速度分布を測定することを特徴とする請求項7記載の光音響分析方法。

【請求項9】 前記光源の変調に用いる搬送波を送信ゲート信号を用いてパルス変調し、前記送信ゲート信号に対して互いに異なる複数の時間遅延を有する複数の受信ゲート信号を用いて受信信号を別個にサンプルして、周波数分布を解析することにより、試料中の光路に沿った異なる深度のセグメント中における試料中の成分の速度分布をそれぞれ測定することを特徴とする請求項7記載の光音響分析方法。

【請求項10】 目的成分に固有のスペクトル波長の光と、溶媒のスペクトル波長の光とを交互に測定に用い、両者の解析結果を比較することにより、試料中の目的成分の速度分布を測定することを特徴とする請求項7～9のいずれかに記載の光音響分析方法。

【請求項11】 請求項1～10のいずれかに記載の光音響分析方法を利用する光音響分析装置であって、前記音響信号を受信するセンサと試料との間に音響レンズを配し、試料中の特定部位からの信号を効率的に集音することを特徴とする光音響分析装置。

【請求項12】 前記光源からの光を導く光導ファイバと前記音響信号を受信するセンサとを、任意の位置、任意の角度で固定できる治具を用い、前記光学ファイバとセンサ相互の空間的配置を調節自在とすることを特徴とする請求項11記載の光音響分析装置。

【請求項13】 請求項1～10のいずれかに記載の光音響分析方法を利用する血液成分測定装置であって、血液中の成分を選択的に定量することを特徴とする非侵襲血液成分測定装置。

【請求項14】 前記受信音響信号のうち光源の変調周波数から周波数偏移した信号成分を検出し、脈と同期して解析することにより、血液中の成分を選択的に定量することを特徴とする請求項13記載の非侵襲血液成分測定装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、光音響分析方法および装置並びにこれを利用して血液中の成分を採血することなく分析する非侵襲血液成分分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、光音響分析装置を用いて血液中の成分分析を行うに際しては、例えば、Science, 181, pp. 657-658, (1973)に記載されているように、被検体である患者の血液を採血し、体外に取り出してから測定するのが一般的であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、採血は患者の苦痛や衰弱の原因となるばかりでなく、血液試料を取扱

う際に、看護婦や検査技師への感染の危険性が伴うこともあり、できれば採血することなしに分析することが望ましい。また、採血を行って分析する場合は、一般に、採血、抗凝固剤との混和、血球分離、分析装置への試料の分注等、実際に分析が開始されるまでに多くの作業が必要のため、時間がかかるばかりでなく、誤操作による誤差が生じる可能性がある。更に、化学的、生物学的に不安定な成分や、血球などにより消費または(代謝により)放出されやすい成分などは、採血から血球分離や測定までの時間が長かったり、保管方法が適切でない場合、測定時の濃度が血液中での濃度を正しく反映しない可能性もある。従って、採血せずに生体内の血液中の成分を生体内でそのまま測定できれば理想的である。しかし、血管内の血液を取り出さず、光音響分析装置を用いて直接測定しようとする、血液以外の生体組織等に含まれる成分が大きな誤差を与えてしまい、正確な分析が行えないという問題があった。本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的とするところは、従来の技術における上述の如き問題を解消し、光音響分析で生体内における血液中の成分を採血せずに直接測定する際、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中の成分の正確な分析を行うことを可能とする光音響分析方法および装置並びにこれを利用する非侵襲血液成分分析装置を提供することにある。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の上記目的は、光を吸収した成分が、無放射遷移により失活する際に生成する熱を音響波の形で周囲に放射する現象を観測することにより分析を行う光音響分析方法において、受信した音響信号のうち、光源の変調周波数から周波数偏移した信号成分を検出することにより、試料中の速度を有する成分を選択的に定量することと特徴とする光音響分析方法および装置並びにこれを利用する非侵襲血液成分分析装置によって達成される。

#### 【0005】

【作用】本発明に係る光音響分析方法においては、光を吸収した成分が無放射遷移により失活する際、熱を生成してそれを音響波の形で周囲に放射する現象を観測し、この熱変換に要する時間より充分長い周期で光源光を変調し、この変調周波数成分の音響信号を検出することにより、静止している成分の分析を行う。一方、生体内における血液中の成分は、血流あるいは脈波により、一般に速度を有するので、検出器をこの速度ベクトルに対して垂直以外の方向に設置して観測することにより、血液中の成分から発せられる音響波のドブラ効果による周波数偏移(ドブラシフト)を観測することが可能となる。従って、得られる音響信号のうち、この周波数偏移した成分を分離して検出、定量することにより、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中の成分の正確な非侵襲分析を行うことができる。

#### 【0006】

【実施例】以下、本発明の実施例を図面に基づいて詳細に説明する。図1は、本発明に係る光音響分析方法を適用した光音響分析装置の第1の実施例の構成を示す概念図である。まず、本実施例の構成を説明する。図1において、1は光源、2は波長選別装置、3は光遮断装置、4は発振器、5はビーム分割器、6は光音響セル、7は生体、8は血管、9は血液、10は音響検出器、11は増幅器、12は周波数差検出器、13は基準光検出器、14は増幅器、15は周波数分析装置、16は中央制御装置を示している。なお、音響検出器10は、血管8の測定部位における血流方向に対して垂直とならないように設置されている。次に、本実施例の動作の概略を説明する。本実施例に係る光音響分析装置においては、血中成分の代表例として、グルコースを測定対象としている。光源1と波長選別装置2との組合せにより、測定対象であるグルコースが吸収する波長の光を得て、光遮断装置3により断続する光(パルス光)に変調する。

【0007】この光遮断装置3は、直接には発振器4により制御され、この発振器4の出力がパルス光の点滅を決定する。本実施例では、この発振器4を連続的に発振させることにより、一定の周期で断続するパルス光を連続的に発生させている。ビーム分割器5により、このパルス光の一部を光音響セル6に導く。この光波の一部は、生体7を透過して、血管8内を流れる血液9中の測定対象成分(本実施例においては、グルコース)に吸収され、光音響放射を誘起する。放射された光音響波を光音響セル6内の音響検出器10により電気信号に変換し、増幅器11により増幅・波形整形した後、周波数差検出器12の入力とする。この際、血管8を流れる血液9は、音響検出器10に対して速度を有するため、血中の成分から発せられる光音響信号は、血流速(の検出器方向成分)に応じた周波数偏移(ドブラシフト)を生じる。

【0008】一方、血液中ばかりでなく、光路内の生体組織等に含まれるグルコースからも同様のメカニズムにより光音響波が放射されるが、生体組織は速度を有しないため、生体組織に含まれるグルコースからの光音響信号は周波数偏移を生じない。ハーフミラー5からのもう一方の光波を、基準光検出器13により光電変換した後、増幅器14により増幅・波形整形し、基準信号として周波数差検出器12に入力する。周波数差検出器12は、この基準光の周波数に対する光音響信号の周波数偏移を検出・出力し、これを、更に周波数分析装置15で解析することにより、ドブラシフトの周波数スペクトルが得られる。中央制御装置16により、このスペクトルのうち血流速に応じた周波数偏移を有する成分を検出・定量することにより、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中の成分の正確な分析を行うことができる。

【0009】以下、本実施例の各構成要素について、詳細に説明する。光音響分析に使用する光波の波長としては、生体組織による吸収と比較して、測定対象成分の吸収が十分大きい波長が好適に用いられる。本実施例では、特開昭60-236631号公報に開示されているのと同様に、グルコースの近赤外領域における2280nmの吸収を用いて光音響分析を行った。このような波長の光を放出する光源1として、上記公知例と同様に色温度が3300°Kのハロゲンランプを使用している。当然ながら、グルコースの測定には、上記以外のグルコースの吸収波長、例えば、1575nm, 1765nm, 2100nmもしくは2290nm付近の吸収ピークを用いても良く、また、他の成分の分析には、その成分の吸収波長を用いばよい。例えば、他の成分の例としてはヘモグロビン、コレステロール、尿素、トリグリセライド、血漿たん白質等があり、それぞれ、700nm, 1720nm, 6760nm, 6990nm, 6060nm等に吸収ピークがある。 \*

$$W > (V/f)$$

という条件が満たされる必要がある。当然のことながら、上述の光束の幅Wに関する制約は、流路と平行な方向について規定するものであり、流路と直角な方向については、光束の幅は上述の値以下であっても良い。本実施例では、光遮断装置3として、電気光学光変調器を用いた。同様の効果は、超音波光変調器を使用しても得られる。また、より低い変調周波数を用いる場合には、機械式の回転チョップを使用したり、光遮断装置を用いる代わりに、光源を直接輝度変調する電源変調方式を用いてもよい。本実施例では、発振器4として、水晶発振器を原発振器とし、それを中央制御装置からの指示により希望する周波数に減速し、波形整形して基本パルスの連なり(搬送波)として出力するプログラブルオシレータ

【0012】本実施例では、この搬送波の周波数fは、 $f = 200 \text{ kHz}$ 、デューティ比は50%とした。搬送波の周期に関しては、1周期のうち、無光状態の期間が光音響放射の熱失活に要する時間より充分長いことが必要条件である。しかし、光波のエネルギーを十分大きく保つためには、デューティ比を極端に低下させるのは好ましくない。また、光の拡散長は周波数の $-1/2$ 乗に比例するため、皮膚表面から血管までの距離が長い場合は、周波数を低くした方が大きな信号が得られる。もちろん、以上の条件が許す限り、別の周波数、別のデューティ比でも同様に使用可能である。なお、後に述べる他の実施例における場合のように、この発信器4は、中央制御装置14の指示により、任意のシーケンスで搬送波を変調してパルスの列(パルストレイン)を発生させることもできるが、本実施例では、搬送波は変調せず、基本パルスを単純に繰り返し発生させて使用している。

【0013】本実施例では、ビーム分割器5として、石英にアルミニウムを蒸着し、透過率(光音響セル方向)95%、反射率(基準光検出器方向)5%としたものを用い

\*【0010】本実施例では、波長選別装置2として、上記公知例と同様に、モノクロメータを使用している。なお、光音響分析に使用する光波を得る手段は、光源1と波長選別装置2との組合せには限らない。例えば、目的とする波長の単色光を発生するレーザを使用してもよい。このようなレーザとしては、各種の半導体レーザが好適に用いられる。この他、ガスレーザと色素レーザとの組合せも使用できる。もちろん、測定対象成分の吸収が、生体組織による吸収と比較して十分大きければ他の波長も使用可能であり、モノクロメータの制御もしくは単色光源の選択により、その波長の光波を得れば良い。ところで、ドブラシフトが生じるためには、同一の血流セグメントから少なくとも2回光音響放射が発生しなければならない。

【0011】従って、光束の幅Wに関し、血流速度Vと光変調の周波数fとを用いて、

$$\dots\dots(1)$$

た。光源からの光波を、光音響セルだけでなく基準光検出器へも導ければ、他の材料、他の透過率のものを用いてもよい。本実施例では、光音響セル6の光の導入部の材料として、石英を用いたが、光源の波長の光をよく通す材料であれば、他の材料を用いてもよい。また、下記の第2の実施例のように、この材料を用いて光学ファイバを形成し、光音響セルの光の導入部だけに使用するばかりでなく、ビーム分割器5と光音響セル6との間の光伝送にも、この光学ファイバを使用することにより、光音響セルの配置に柔軟性を持たせることも可能である。この場合、この光学ファイバと音響検出器10とを特定の位置、特定の角度で固定可能な治具を使用するのが好ましい。この治具を使用することにより、両者の空間的配置を再現性良く規定できる。

【0014】本実施例では、生体7の測定部位として、上腕手首部、血管8として静脈を用いた。血管としては、体表面からの距離が短く、内径の太いものを選択することにより、血液への照射光強度を強め、また、多く測定対象物質からの光音響信号が生じるので、高い感度を得られる。体表面からの距離が十分短く、また、太さも十分太ければ、別の部位の静脈あるいは動脈を用いてもよい。本実施例では、音響検出器10として、 $\text{PbZrO}_3$ - $\text{PbTiO}_3$ 系圧電セラミクスと発泡ウレタンとを組み合わせた複合圧電素子を、圧電材料として用いた。圧電セラミクスと発泡ウレタンとの混合比率を最適化することにより、音響インピーダンスが人体のそれ(1.5M Rayls)に近く、また電気機械結合係数の高い材料が得られる。圧電材料としては、この他にも、圧電セラミクスや高分子圧電材料を単独で用いることも可能である。この圧電材料の前面に音響レンズと音響整合層を設け、また、背面に背面負荷を設けることにより、音響検出器を構成した。音響検出器としては、また、エレクトレットコンデンサ等を、受感素子として用いるマイクロホン

も、使用可能である。

【0015】なお、一般に、血流に対する観測角度(測定部位から音響検出器へのベクトルが血流ベクトルとなす角)が $\theta$ であるとき、光音響信号のドブラシフトの大

$$f_d = (v f \cos \theta) / (c - v \cos \theta) \approx (v f \cos \theta) / c \quad \dots (2)$$

と表わされる。本実施例における血流に対する観測角度 $\theta$ は約 $30^\circ$ であり、静脈での血流速が約 $0.2\text{m/s}$ であったため、 $f_d \approx 23\text{Hz}$ のドブラシフトが生じる。本実施例では、周波数差検出器12として、混合回路17、低域通過フィルタ18、高域通過フィルタ19から成るものを使用している。この回路の前半は、無線における復調回路と同様に動作する。

【0016】つまり、基準光検出器からの角周波数 $\omega = 2\pi f$ の搬送波( $B \sin(\omega t)$ )とドブラ角周波数成分 $\omega_d = 2\pi f_d$ を含む光音響信号( $A \cos(\omega + \omega_d)t$ )とを、混合回路17により掛け合わせ(2乗検波)、低域通過フィルタ18により不要な高周波成分を除去することにより、両信号の差周波数である $AB/2 \sin(\omega_d t)$ 、つまり、ドブラシフト信号が得られる。周波数差検出器の他の構成法としては、上述の各構成要素をそれぞれ2つつ用いて2系列の回路を構成し、各系列に対して発振器4から互いに $90^\circ$ 位相が異なる基準信号を供給する $90^\circ$ 位相差検波方式も可能である。この場合、出力として $AB/2 \sin(\omega_d t)$ および $AB/2 \cos(\omega_d t)$ の2種のドブラシフト信号がそれぞれ得られるため、 $\omega_d$ の絶対値だけでなく符号も得ることができる。高域通過フィルタ19は心臓壁や弁運動による低周波のドブラ信号や静止物体からのDC信号を除去するためのもので、本実施例では遮断周波数 $0.1\text{Hz}$ 、3次のフィルタを用いた。

【0017】本実施例では基準信号を得るためにハーフミラー5と基準光検出器13の組合せを用いたが、光遮断装置3自体から十分正確な基準信号が得られる場合は、それを直接周波数差検出器12へ入力してもよい。本実施例では周波数分析装置15として、A/Dコンバータを内蔵し高速フーリエ変換法を用いるデジタル式周波数分析装置を用いたが、そのほかの原理に基づく周波数分析方法を用いても、同様にドブラシフトの周波数スペクトルが得られる。中央制御装置16は、上記各構成要素をオペレータの指示に基づき制御する。これによって得られたドブラシフトの周波数スペクトルを模式的に示したのが、図6である。 $23\text{Hz}$ 付近に光音響信号のピークが見られるが、この周波数は、前述の如く、静脈の血流速 $v$ に対応するドブラシフトであり、このピーク強度が静脈中のグルコースの濃度に対応する。一方、 $0\text{Hz}$ 付近にも、やや大きな光音響信号が見られるが、これは組織などに含まれる静止したグルコースによる信号のうち、高域通過フィルタ19によっても除去し切れなかった成分である。

【0018】しかし、両ピークは、周波数軸上で良好に分離しているため、中央制御装置のプログラムまたはオ

\* きさ $f_d$ は、光源を変調する搬送波の周波数 $f$ 、血流速 $v$ (検出器方向を正とする)、血液中での音速 $c$ ( $\approx 1500\text{m/s}$ )を用いて、

オペレータの指示等により、容易に前者から後者を分離して検出、定量することができる。これは、すなわち、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中のグルコースの正確な分析が行えることを意味する。

10. なお、従来公知の技術では、ドブラシフトの影響を考慮せず、周波数偏移した成分としない成分の和を観測することになるが、この場合は、血液中のグルコースと組織中のグルコースとを区別できず、大きな誤差を生ずる原因となる。なお、本実施例では、静脈血を観測したため血流速は脈の影響をほとんど受けず、ほぼ一定であったが、動脈血を観測する場合は、検出した血流速の時間変化を追跡し、脈と同期した信号解析を行うことにより、分析精度を向上することも可能である。また、脈を他の手法により観測し、それと同期させた信号解析を行うことも、当然可能である。

20. 【0019】本実施例特有の効果としては、光源変調用の信号として、基本パルスを単純に繰り返し発生させた搬送波をそのまま使用することにより、信号の発生および処理が簡単であること、また、血流速度に関する制限がないことである。次に、本発明の第2の実施例について説明する。図3は、第2の実施例の構成を示す概念図である。第2の実施例と第1の実施例との構成上の主な相違点は、ハーフミラー5を使用しないことと、サンプリングパルス発生回路20を新たに使用し、周波数差検出回路として内部構成の異なるもの(12')を使用することである。また、細部の相違点としては、光遮断装置3と生体7との間を光学ファイバ21で結合したことと、ハーフミラーの省略に伴う基準光検出器13と増幅器14の省略である。図4は、第2の実施例で用いる周波数差検出回路12'の構成を示す概念図であり、混合回路17'、低域通過フィルタ18'、サンプルホールド回路22、帯域通過フィルタ23とから構成される。次に、第2の実施例の動作を図3、図4を用いて説明する。

40. 【0020】本実施例では、基本的には第1の実施例と同様の構成部品を用いたが、発振器4に単純な繰り返しパルス(搬送波)を生成させて、周波数差検出回路12'に供給するだけでなく、その第2の出力として、中央制御装置16からの送信ゲート信号に基づき、この搬送波を変調したパルスの列(パルストレイン)生成させた。本実施例では、搬送波の周波数 $f$ を $1\text{MHz}$ 、デューティ比を50%、パルストレインの発生間隔を決定するパルス繰り返し周波数(PRF)として $2\text{KHz}$ を採用した。また、各パルストレイン当たりのパルス数を50としたため、パルス持続時間は $50\text{ns}$ である。このようなトーンパ

ースト様の発振器4の第2の出力を用いて光遮断装置3を制御したため、その出力光も同様のパルス列からなる間欠的断続光波となる。

【0021】本実施例では、この光波を、光学ファイバ21で光音響セル6に直接導くことにより、装置配置の自由度が高まり、また、光損失を低減することができる。生体7中の血管8に照射された光波により、血液中のグルコースが励起されて光音響放射を行い、これを音響検出器10、増幅器11、混合回路17、低域通過フィルタ18を通して、ドブラシフト信号を得る点は、第1の実施例とほぼ共通である。一方、中央制御装置16からの送信ゲート信号をサンプリングパルス発生回路20に入力すると、可変自在なディレイの働きにより、特定時間後に特定幅の受信ゲート信号が生成される。この受信ゲート信号を用いて、サンプルホールド回路22は、低域通過フィルタ18からのドブラシフト信号をサンプル、ホールドする。このことの物理的な意味は、このディレイ時間に対応する特定の距離(深度)にある、受信ゲート信号の幅に対応する特定のサンプリング体積からの情報だけを選択できる点にある。

【0022】本実施例では、この後の帯域通過フィルタ23での波形整形後の処理として、第1の実施例と同様の方法を用いたので、やはり、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中のグルコースの正確な分析を行うことができる。本実施例固有の効果の第1は、光学ファイバ21を用いて光波を光音響セル6に直接導くことにより、装置配置の自由度が高まり、また、光損失を低減できることである。本実施例固有の効果の第2は、光源をパルス変調し、特定時間のディレイによるサンプリングを行うことにより、特定深度にある速度を有する成分だけを、選択的に分析できることである。第3の実施例では、上述の第2の実施例とほぼ同様の構成を用いたが、基準信号との混合による周波数差検出や、帯域通過フィルタ23で波形整形した後の周波数分析を省略して、単にサンプリングにより得られた信号強度の平均値を観測した。この第3の実施例固有の特長は、特定深度にある成分のみを選択的に分析できることである。

【0023】更に、第4の実施例では、上述の第3の実施例とほぼ同様の構成を用いたが、サンプリングパルス発生回路20として、可変自在な複数のディレイの働きにより、特定時間後に特定幅のパルスを複数個、それぞれ別個の出力端子から生成するものを使用した。更に、サンプルホールド回路22およびそれ以降の回路を複数個並列に用いて、各受信ゲート信号ごとにそれぞれの信号強度の平均値を観測した。各ゲート信号のディレイ時間と生体中の音速(約1530m/s)との積とから光音響信号の信号源と音響検出器との距離が算出でき、更に、光照射部位と音響検出器との距離を用いて、信号源の深度が求められる。このようにして求めた各ディレイ時間に

対応する深度ごとの光音響信号の例を模式的に図7に示した。約1.5mmと約2.3mmを中心とする2つの深度からの信号ピークが観測されているが、それぞれ、別の静脈を流れる血液中のグルコースに由来する光音響信号である。なお、ベースラインは、組織中に含まれるグルコースに由来する。

【0024】本実施例固有の特徴は、試料中の光路に沿った一次元の情報を一度に得ることができることである。また、組織中の成分と血液中の成分とを深度の差を利用して検出、定量できるという効果もある。なお、データ処理の速度が十分大きければ、複数の受信ゲート信号に対応する別々の処理を一つの回路を時分割で使用して、最終的な出力は見かけ上同時に得ることも可能である。この場合は、サンプリングパルス発生回路20からの複数個の受信ゲート信号は単一の出力端子から生成し、サンプルホールド回路22およびそれ以降の回路も一組でよい。構成が簡単になるという特長がある。本発明の第5の実施例は、上記第4の実施例のごとく複数の受信ゲート信号を用いるものの、その他の構成は第2の実施例と同様として、各深度における光音響信号の周波数偏移を独立に検出、定量した。本実施例固有の効果は、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中の成分の正確な分析を各深度毎について同時に行うことができることである。

【0025】本発明の第6、第7および第8の実施例は、それぞれ、上記第1、第3および第5の実施例と同様の構成を用い、その使用方法を、以下のようにしたものである。すなわち、上述の実施例では、周波数分析の際、特定の試料速度に対応するドブラシフトを生じた周波数成分のみを検出したが、周波数スペクトル全体を用いて、試料中の成分量の速度分布を計測することが可能である。第6、第7および第8の実施例それぞれ固有の効果の第1は、試料中の成分の速度分布を計測できることである。各実施例それぞれ固有の効果の第2は、試料中の速度を有する成分の速度がたとえ変化したとしても、速度の変化と成分量の変化とを容易に切り分けて観測できることである。次に、本発明に係る第9の実施例を、図5を用いて説明する。図5は、本発明第9の実施例の構成を示す概念図である。本実施例は、基本的には前記第2の実施例と同様の構成を用いるが、図5に示すように、光源1、波長選別装置2、光遮断装置3の他にもう一組光源1'、波長選別装置2'、光遮断装置3'を用いて、各組の出力を、混合器24を用いて同一光路上に導入した点が異なる。

【0026】本実施例の光源1および波長選別装置2の組合せからは、前記第2の実施例と同様に、目的成分であるグルコースの吸収波長である2280nmの光波を発生させ、光源1'および波長選別装置2'の組合せからは、溶媒である水の吸収波長である980nmの光波を発生させた。発振器からは、光遮断装置3および3'に、位相の



180°ずれた制御信号を送ることにより、目的成分を励起する光波と溶媒を励起する光波とを交互に(時分割で)同一の光路に沿って試料に照射した。光音響放射の検出と解析は、第2の実施例とほぼ同様の手順で行ったが、発振器から光遮断装置への制御信号の位相に応じて、目的成分および溶媒に対してそれぞれ独立に検出、解析を行い、最終的に前者を後者で除した値を出力させた。本実施例固有の効果は、単位溶媒量当たりの目的成分量、すなわち目的成分の溶媒中の濃度を測定できることである。なお、上述の原理を本発明の第2の実施例ばかりでなく他の実施例に適用することにより、目的成分の量だけでなく、濃度を同様に測定することができる。

【0027】なお、上記実施例は本発明の一例を示したものであり、本発明はこれに限定されるべきものではないことは言うまでもないことである。

【0028】

【発明の効果】以上、詳細に説明した如く、本発明によれば、光音響分析により生体内における血液中の成分を直接測定する際、受信音響信号のうち、光源の変調周波数から周波数偏移(ドブラシフト)した音響信号成分を検出、定量することにより、血液以外の組織等に含まれる成分の影響を除去して、血液中の成分の正確な分析を行うことができるという顕著な効果を奏するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による光音響分析装置の第1の実施例の\*

\*構成概念図である。

【図2】本発明による光音響分析装置の第1の実施例における周波数差検出器の構成概念図である。

【図3】本発明による光音響分析装置の第2の実施例の構成概念図である。

【図4】本発明による光音響分析装置の第2の実施例における周波数差検出器の構成概念図である。

【図5】本発明による光音響分析装置の第9の実施例の構成概念図である。

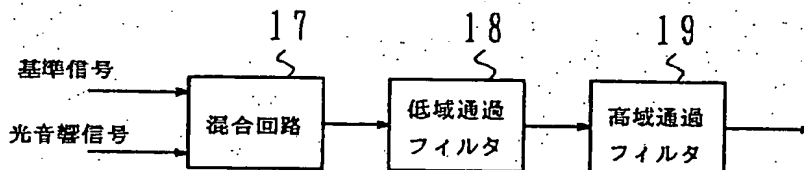
10 【図6】本発明による光音響分析装置の第1の実施例によって得られる光音響信号のドブラシフトの周波数スペクトルの模式図である。

【図7】本発明による光音響分析装置の第4の実施例によって得られる光音響信号の深度分布の模式図である。

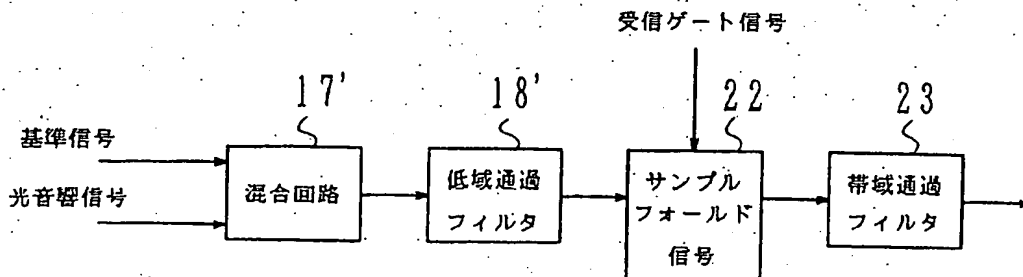
【符号の説明】

1、1': 光源、2、2': 波長選別装置、3、3': 光遮断装置、4: 発振器、5: ビーム分割器、6: 光音響セル、7: 生体、8: 血管、9: 血液、10: 音響検出器、11: 増幅器、12、12': 周波数差検出器、13: 基準光検出器、14: 増幅器、15: 周波数分析装置、16: 中央制御装置、17、17': 混合回路、18、18': 低域通過フィルタ、19: 高域通過フィルタ、20: サンプリングパルス発生回路、21: 光学ファイバ、22: サンプルホールド回路、23: 帯域通過フィルタ、24: 混合器。

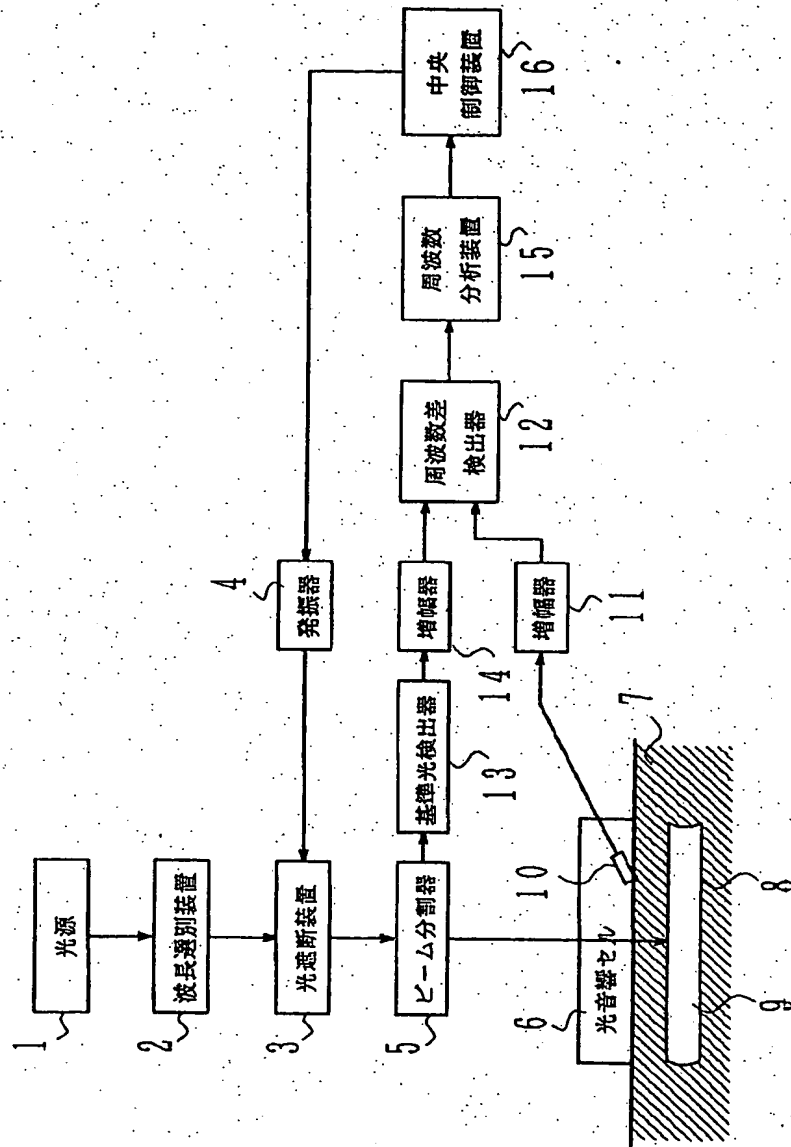
【図2】



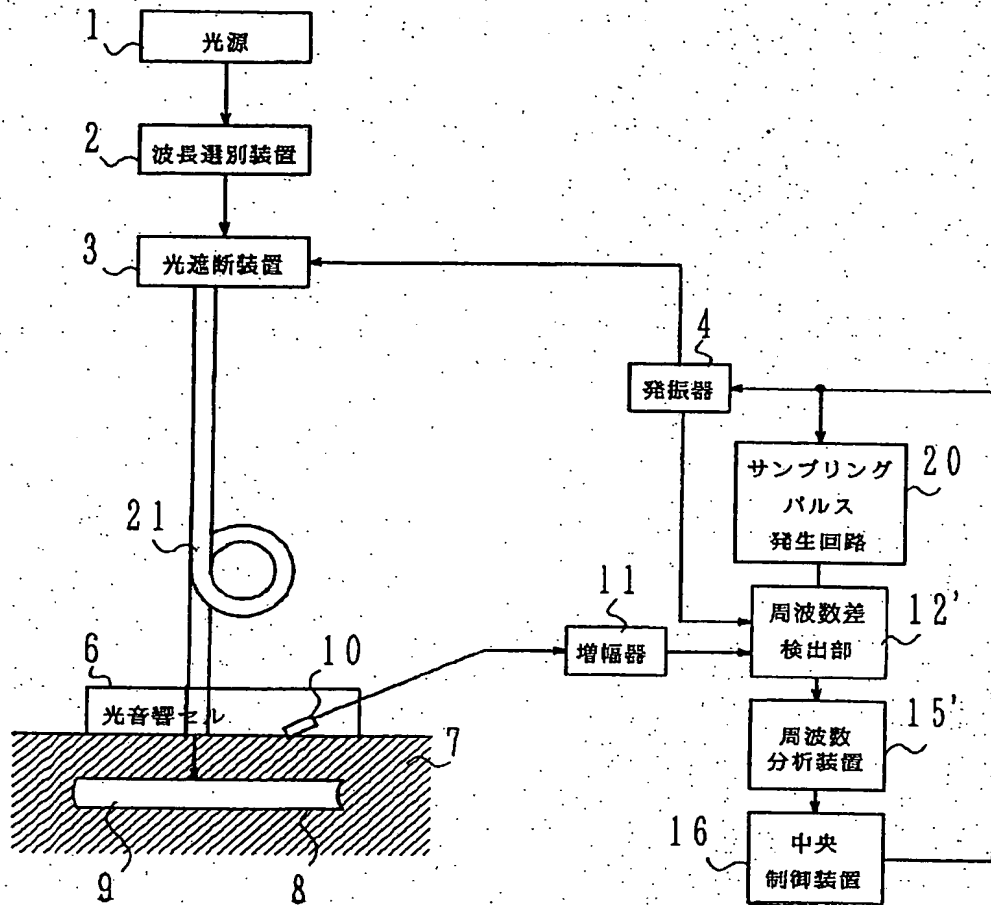
【図4】



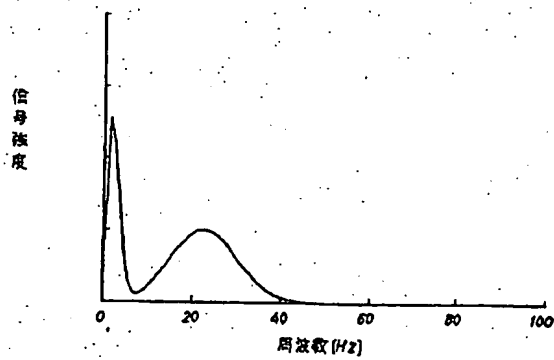
(図1)



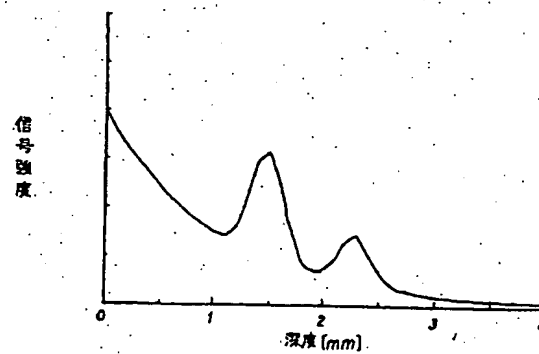
【図3】



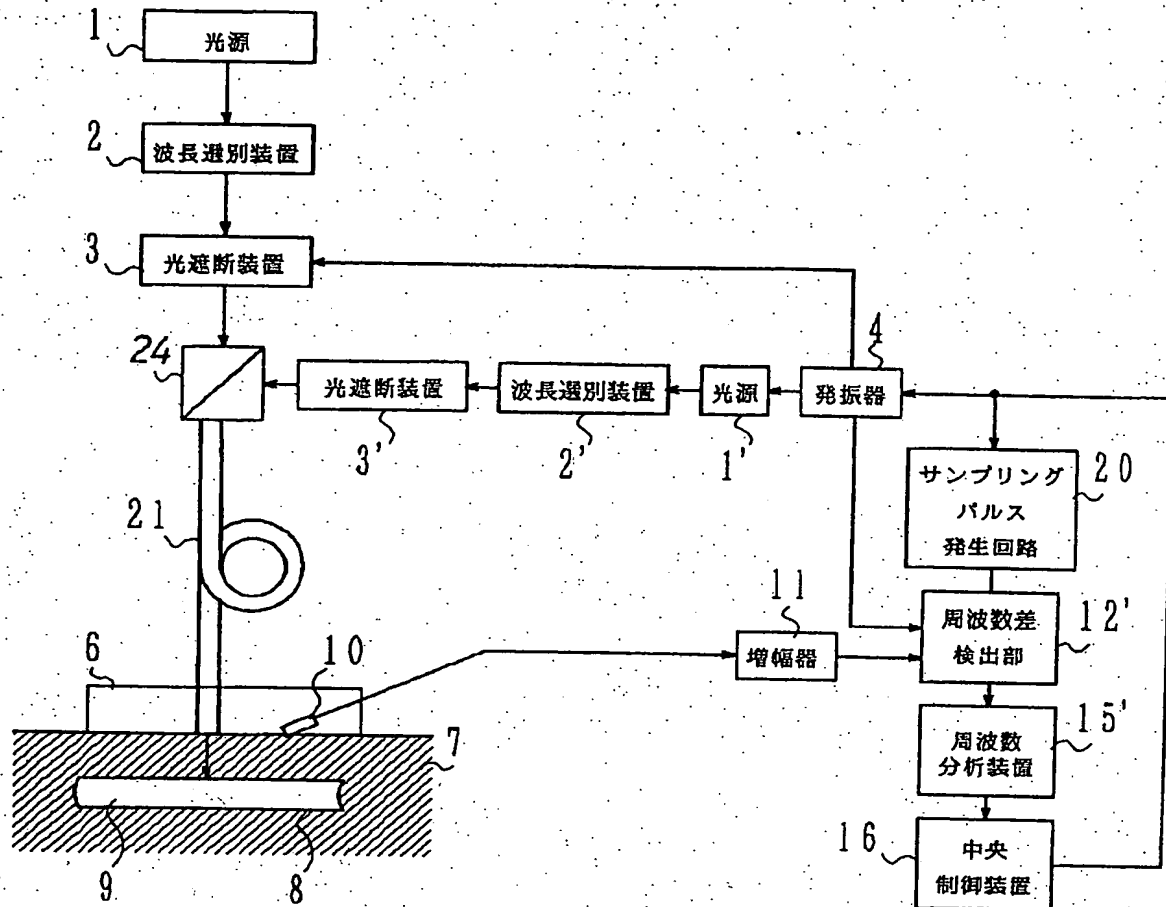
【図6】



【図7】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 小泉 英明  
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 渡辺 吉雄  
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 樽沢 裕  
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 宮原 裕二  
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 藤井 稔子  
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 山下 浩太郎  
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内